Aus der Dermatologischen Universitätsklinik Göttingen
Direktor: Prof. Dr. Krantz

Untersuchungen über die Ausscheidung von Uliron im Urin

Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizinischen Fakultät der Georg-August-Universität
zu Göttingen

vorgelegt am 22. November 1938

von

Dora Conrad
aus Baden-Baden

GÖTTINGEN 1939
BUCHDRUCKEREI FERDINAND PIEPER / WEENDE-GÖTTINGEN

Dekan: Professor Dr. Krantz
Berichterstatter: Professor Dr. Krantz

Tag der mündlichen Prüfung: 20. Dezember 1938

Das zur Behandlung der Gonorrhoe von den I. G. Farben herausgegebene „Uliron" ist seit etwa einem Jahr im Handel zu haben.

Seiner chemischen Struktur nach gehört das Präparat, wie das Prontosil, zur Gruppe der Sulfanilamide.

Aus praktischen, wie aus wissenschaftlichen Gründen ist es notwendig, einen Einblick in die Ausscheidungsverhältnisse des Therapeutikums zu bekommen.

Welche Methoden stehen zur Untersuchung solcher Fragen zur Verfügung?

Zuerst versuchte man mit den in der Klinik gebräuchlichen Reagenzien das Uliron im Urin und Blut nachzuweisen.

Kühnau ging von Ehrlich's Reagenz aus und baute darauf einen Nachweis auf, den ich später noch beschreiben werde. Er veröffentlichte ihn Ende Januar in der „Klinischen Wochenschrift".

Vor dieser Bekanntgabe hatte sich die Würzburger Hautklinik an die Hersteller des Ulirons mit der Bitte um eine brauchbare Methode des Nachweises gewandt.

Da das Uliron im chemischen Aufbau dem Prontosil weitgehend verwandt ist und wie dieses eine Sulfamidgruppe besitzt, wurde der von den Amerikanern Marshall, Emerson und Cutting ausgearbeitete Prontosilnachweis auf das Uliron übertragen.

In der „Dermatologischen Wochenschrift" gab Hecht diese Methode Anfang Februar bekannt.

Nach ihr habe auch ich gearbeitet.

Das Prinzip des Nachweises ist kurz folgendes:

Die Sulfamidgruppe des Ulirons wird durch Behandeln mit Nitrit in das Diazoniumsalz übergeführt. Durch Kupplung mit Äthyl-a-naphthylamin-chlorhydrat tritt ein Azofarbstoff auf. Je nach der Konzentration des Ulirons ist er hell-gelblichrot bis blauviolett.

Nach diesem Verfahren hat als Erster Döllken von der Leipziger Klinik praktische Versuche angestellt.

Er bestätigte vor allem die Zuverlässigkeit des Nachweises. Weiterhin konnte er bei einer Gabe von 1 g Uliron dasselbe schon nach 2 Stunden im Urin nachweisen. Nach 20 Stunden war die Konzentration im Urin am größten und nach 88 Stunden konnte er kein Uliron mehr finden.

Gab er 3 g Uliron ein, so wies er es noch 7 Tage lang im Urin nach.

Bei 6 g, aber auch bei allen darüberliegenden Dosen, wurde es noch 7—9 Tage lang ausgeschieden.

Aus diesen Versuchen war zu schließen, daß das Uliron im Körper gespeichert wird.

Aus Experimenten der Würzburger Klinik und auch aus meinen Versuchen ergab sich ebenfalls die längste Nachausscheidungsdauer von 9 Tagen bei allen Dosen von mehr als 6 g Uliron.

Zu erklären wäre dieses Verhalten entweder dadurch, daß der Körper überhaupt nur eine bestimmte Menge Uliron speichern kann, die längstens in 9 Tagen von der Niere wieder herausgeschafft wird. Oder es wird gar nicht soviel Uliron resorbiert, daß es zu einer längeren Ausscheidungsdauer kommen könnte.

Döllken machte seine Feststellungen bei einer einmaligen Ulirongabe. Die Menge des ausgeschiedenen Ulirons bezeichnete er nach dem beim Nachweis auftretenden Farbton: bei großen Mengen „blauviolett", bei geringeren „ziegelrot" und bei kleinen Mengen „rosa".

Nun interessierte es, in welcher Weise die Niere das Uliron bei wiederholter Darreichung, also im Verlauf einer ganzen Kur, ausscheidet.

Ebenso war es wissenswert, wieviel Uliron gewichtsmäßig durch die Niere wieder ausgeschieden wird.

Die Beantwortung dieser beiden Fragen stellte ich mir zur Aufgabe.

Ich beschreibe nun mein Vorgehen bei den Untersuchungen.

Die Patienten wurden ersucht, von dem Zeitpunkt an, an dem sie die erste Ulirondosis genommen hatten, den Urin zu sammeln. Die 24-Stundenportion bekam ich jedesmal zur Untersuchung.

Als eine Kur nahmen die Männer 24 g, die Frauen 21 g Uliron ein, 8 bzw. 7 Tage lang 3 mal 2 Tabletten zu 0,5 g.

Ich untersuchte jeden Tag während der Kur und weiter, nach Absetzen des Präparates, bis ich kein Uliron mehr nachweisen konnte. Das geschah noch 6—9 Tage lang.

Die Anforderung an die Patienten, 13—17 Tage lang möglichst ohne Verlust den Urin zu sammeln, war groß. Von ihrer Gewissenhaftigkeit hing aber die Verwertbarkeit meiner Untersuchungen ab.

Von 26 Patienten (16 Männern und 10 Frauen), konnte ich nach folgendem Verfahren Resultate gewinnen.

Nachdem ich die 24-Stundenurinmenge gemessen und durch mehrmaliges Umschütten gut durchgemischt hatte, filtrierte ich mir ein Reagenzglas voll davon ab.

Hiervon benutzte ich 0,1 ccm zum Ulironnachweis. Zu dieser Menge setzte ich das gleiche Volumen einer 10fach normalen Natronlauge zu. Durch die Lauge kam alles Uliron in Lösung. Dann wurde durch das 8-fache Volumen, bei meiner Versuchsanordnung 0,8 ccm, einer 2-fach normalen Salzsäure eine sauere Reaktionslage geschaffen.

Die Flüssigkeitsmenge im Reagenzglas betrug jetzt 1 ccm. Diesen einen ccm versetzte ich weiter mit 0,1 ccm einer 1 %igen Natriumnitritlösung. Das Uliron wurde dadurch in das Diazoniumsalz übergeführt. Das überschüssige Nitrit wurde durch Zusatz von 1 ccm einer 0,2 %igen Aminosulfosäure unter Stickstoffentwicklung zerstört.

Mit 1 ccm 0,3 %igem Äthyl-a-naphthylamin-chlorhydrat erreichte ich die Kupplung zu dem Azofarbstoff.

Damit trat die von der Ulironkonzentration abhängige Farbe auf. Sie spielt, wie schon erwähnt, vom hellen Gelblichrot hinüber ins Blauviolett.

Die Farbtöne sind also keine einfachen Verdünnungen, sondern die Farbe wird durch eine kolloidale bzw. disperse Phase der Lösung bedingt. Sie fällt deshalb auch sehr leicht als Niederschlag aus, wenn man nicht mit Methylalkohol auf die 10-fache Menge, die nach dem Salzsäurezusatz vorlag, auffüllt. Ich mußte also auf 10 ccm auffüllen.

Nach demselben Verfahren stellte ich mir auch Standardlösungen von Uliron her.

Ich löste das Uliron in $^1/_{100}$ normaler Natronlauge und machte mir, von einer 0,1 %igen Stammlösung ausgehend, 12 fallende Verdünnungen bis zu 0,008 %. Je 0,1 ccm dieser Verdünnungen behandelte ich genau wie den Urin.

Zu der auftretenden Farbe beim behandelten Urin ermittelte ich die übereinstimmende der Standardlösungen, welche mit dem bekannten Prozentgehalt hergestellt worden waren. Deshalb konnte bei Farbgleichheit der Lösungen an ihnen die Prozentzahl an Uliron im Urin der 24-Stundenportion abgelesen werden.

Diesen Farbvergleich nahm ich mit dem freien Auge vor, das mit der Zeit darin sehr geschult wurde.

Die Düsseldorfer Hautklinik bemühte sich, leider ergebnislos, eine exaktere Methode dafür aufzufinden.

Ein photometrischer Farbvergleich scheiterte an der unterschiedlichen Farbwiedergabe beim Durchgang des Lichtes durch die dispersen Lösungen von Farben, die im freien Vergleich als identisch angesehen wurden.

Auch der Versuch derselben Klinik, farbige Gläser statt der Standardlösungen zu benutzen, mißlang aus demselben Grund. Die Gläser waren durch die andere Lichtdurchlässigkeit nicht identisch mit den Lösungen.

Technisch ist es unmöglich, sich alle Farbabstufungen als Standardlösungen herzustellen, zumal sie nicht länger als 3—4 Tage, auch im Dunkeln sorgfältig aufbewahrt, haltbar sind. Die Lösungen werden trübe und die Farbe zeigt gelblichere Tönungen, die keine Beziehungen mehr zu den frischen Farben haben.

Aus diesem Grunde arbeitete ich so, daß meine Standardlösungen alle vier Tage durch frische ausgewechselt waren. Ich hielt sie luftdicht verschlossen und bewahrte sie im Dunkeln auf. Nur im Moment des Farbvergleiches waren sie dem Licht ausgesetzt.

Ich konnte dadurch, daß ich täglich mindestens 15 Urine zur Untersuchung hatte, auch gut Zwischenwerte der Standardfarben interpolieren. Die Farbstufen sind desto deutlicher voneinander zu unterscheiden, je weniger intensiv die Farben überhaupt sind.

Mein Farbbereich der Ulironkonzentrationen lag von 0,1 bis 0,008 %. Farbtöne unter 0,008 % kommen auch im normalen Urin ohne Uliron beim längeren Stehenlassen der behandelten Probe vor. Qualitativ sind tiefere Stufen also nicht mehr zu verwerten. Nur, wenn man aus vorhergehenden Untersuchungen weiß, daß der Patient Uliron bekommen hat, ist die Farbe bei ganz frischem Vergleich zu werten.

Hatte ich den Prozentgehalt der Urinprobe an Uliron durch den Farbvergleich ermittelt, so erhielt ich durch Umrechnung von der Versuchsmenge von 0,1 ccm auf die 24-Stundenurinportion die Zahl der Milligramme Uliron, die die Niere während 24 Stunden wieder ausgeschieden hatte.

Ich war mir wohl bewußt, daß diese Umrechnung von der kleinen Ausgangsmenge eine Fehlerquelle bot.

Dem Arbeiten mit größerem Untersuchungsmaterial stehen aber zweierlei Schwierigkeiten entgegen, die zu überwinden mir leider nicht gelungen ist.

Bei einer Anfangsmenge von 0,1 ccm gelangt man zum Schluß des Versuchs zu 10 ccm, bei 0,2 ccm also auf 20 ccm usw. Da es täglich mindestens 15 Untersuchungen waren, könnte dadurch der

Verbrauch an Reagenzien sehr erheblich werden. Wichtiger aber ist, daß sich schon bei 0,2 ccm Urin die auftretende Farbkonzentration verdoppelt und dadurch der kolorimetrische Vergleich erschwert wird. Die Farbdifferenzen sind nicht mehr so groß, es lassen sich dann nur wenige gröbere Zwischenwerte einschieben.

Ich habe die genauere Ablesung der Prozentzahlen einer zur 24-Stundenurinportion doch nur sehr geringen Steigerung der Ausgangsmenge vorgezogen.

Zu allen meinen Versuchen benutzte ich einfache Reagenzgläser. Da ich ja immer abgemessene 10 ccm im Glase hatte, konnte ich mir Röhrchen mit annähernd gleicher Weite heraussuchen.

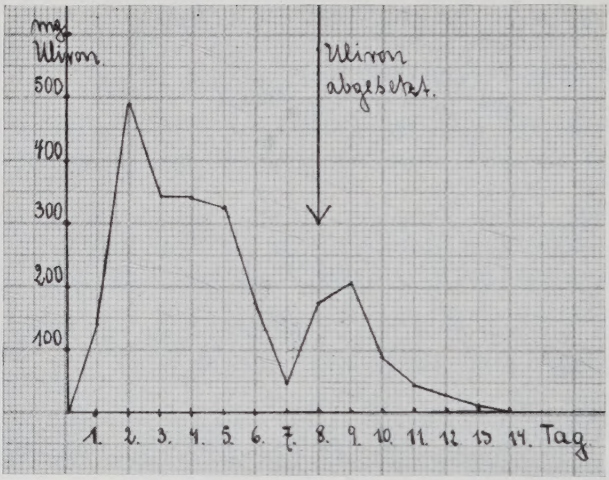
Durch Kochen des Urins 10 Minuten lang mit Natronlauge im Rückflußkühler kann noch etwa gebundenes Uliron abgespalten werden.

Döllken, Schreus, Hüllstrung und Nordmeyer hatten bei ihren Arbeiten auf diese Spaltung verzichtet, weil der dabei zu gewinnende Bruchteil die Mühe nicht lohnen soll.

So habe auch ich bei meinen Versuchen die Abspaltung nicht vorgenommen.

Von einem Patienten gebe ich nun die Versuchsergebnisse vollständig wieder. Damit will ich zuerst einmal zeigen, welche exogenen Einflüsse den Kurvenverlauf abändern können.

Tage	Dat.	Urinmenge	Uliron %	mg.
1.	5. 4.	700	0,02	140
2.	6. 4.	1400	0,035	490
3.	7. 4.	1150	0,03	345
4.	8. 4.	1550	0,022	341
5.	9. 4.	1300	0,025	325
6.	10. 4.	500	0,035	175
7.	11. 4.	600	0,008	48
8.	12. 4.	1750	0,01	175
9.	13. 4.	1350	0,015	203
10.	14. 4.	1500	0,006	90
11.	15. 4.	1150	0,004	46
12.	16. 4.	1500	0,002	30
13.	17. 4.	1450	0,001	14
14.	18. 4.	1150	—	—
Gesamtuliron im Urin:				2422 mg.



Zweierlei fällt beim Betrachten der Tabelle und der Kurve auf:

Das sind einmal die unwahrscheinlich geringen Urinmengen am 6. und 7. Tage, wodurch die Ausscheidungskurve ins Stürzen kommt.

Dann, was dasselbe bewirkt, das Absinken der Prozentwerte am 4. und 5., besonders aber am 7. und 8. Tage.

Vorwiegend aus den beiden letzten Werten läßt sich mit größter Wahrscheinlichkeit vermuten, daß der Patient sein Uliron entweder gar nicht, oder doch nicht alles eingenommen hat. — Das Uliron schmeckt nämlich wirklich schlecht, und der häßliche Geschmack bleibt noch lange im Munde. — Am 9. Tag, an dem das Präparat schon abgesetzt war, erscheint dann wieder ein höherer Wert. Er hat also wohl zum Schluß der Kur wieder etwas mehr eingenommen.

Die Unruhe des Kurvenbildes hat also wahrscheinlich eine rein exogene Ursache in der Unzuverlässigkeit des Patienten in den angegebenen Punkten. An diesem Beispiel ist das natürlich besonders auffällig. Aber um die Ausscheidungsformen der einzelnen Patienten miteinander vergleichen zu können, muß man eine Möglichkeit haben, deutlicher zu sehen, ob der Patient das Uliron richtig eingenommen hat.

Zu diesem Zweck untersuchte ich dann auch noch das Blut der Patienten auf Uliron.

Das spezifische Gewicht des Urins habe ich leider nicht gemessen. Man könnte dadurch einen Anhalt gewinnen, ob Urin verloren gegangen ist.

Die Ulironbestimmung des Blutes nahm ich im Serum vor. Täglich zwischen 9 und 10 Uhr, etwa 2 Stunden nach der ersten Ulirontagesgabe, ließ ich beim Patienten 2 ccm Blut entnehmen. Nach der Gerinnung zentrifugierte ich das Serum ab.

½ ccm Serum wurde durch langsames Hineintropfenlassen in 4,5 ccm absoluten Alkohol enteiweißt. — Statt absoluten Alkohol kann man genau so gut, wie ich es ausprobiert habe, Methylalkohol nehmen, den man sowieso schon zum Stabilisieren der Azofarbe da hat. — Nach 10 Minuten Stehenlassen wurde das ausgefällte Eiweiß abfiltriert.

1 ccm des Filtrats behandelte ich dann weiter. Darin hatte ich auch, wie vom Urin und den Ulironverdünnungen in den Standardlösungen, 0,1 ccm zu untersuchender Substanz. Das Uliron ist in dem Filtrat schon vollkommen in Lösung, sodaß eine Behandlung mit Natronlauge nicht mehr nötig ist.

Mit 1 ccm der 2-fach normalen Salzsäure wurde angesäuert. Eine Trübung wird dabei durch feinste aufsteigende Gasbläschen vorgetäuscht, die aber nur von der durch die Salzsäure aus dem Serum ausgetriebenen Kohlensäure herrührt.

Weiterhin wurde genau wie beim Urin verfahren. Ich fügte 0,1 ccm Nitrit, 1 ccm Aminosulfosäure, 1 ccm Äthyl-a-naphthylaminchlorhydrat hinzu und füllte dann auf 10 ccm mit Methylalkohol auf.

Der Vergleich mit den Standardlösungen fiel in den Bereich von 0,01 bis 0,001 %. Die mg %-Werte des Serums konnten direkt an den farbgleichen Standardlösungen abgelesen werden.

Bei den auftretenden hellen Farbtönen war ein gutes Interpolieren der ersten Dezimalen möglich.

Der Farbvergleich mußte sofort erfolgen, denn beim Stehenlassen schlug die Farbe sehr bald ins Bläuliche um. Wahrscheinlich geschieht das durch geringe Reste von Eiweiß. Denn im Urin, der Spuren von Eiweiß enthielt, war dasselbe zu beobachten. Ebenso verfärbte sich die darin bereitete Urin- oder Standardlösung blau, wenn ein Reagenzglas, in dem Serum gewesen war, nicht ganz sorgfältig gereinigt wurde.

Eine andere Ulironbestimmung, auch im Serum, war von Kühnau angegeben worden.

Dabei soll mit 20 %iger Trichloressigsäure enteiweißt und entfärbt, dann mit 10 %igem Dimethyl-amino-benzaldehyd in 10 %iger Trichloressigsäure behandelt werden. Die entstehende Gelbfärbung wird im Pulfrich-Photometer mit einer Eichkurve verglichen.

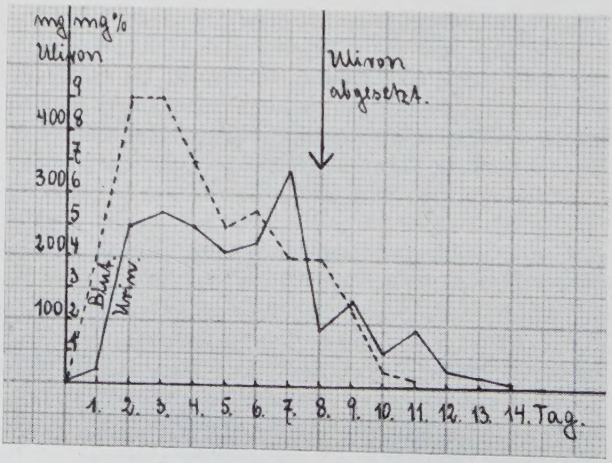
Die Düsseldorfer Klinik, die mit beiden Methoden gearbeitet hat, fand, daß mit dieser Methode die Dezimalen genauer zu bestimmen

sind, daß aber das andere Verfahren ihr gegenüber auch durchaus brauchbar ist.

Meine Blutkontrollen erwiesen sich als wirklich nützlich, und erlaubten mir, noch weitere Beobachtungen anzustellen.

Die zweite Kur desselben, schon angeführten Patienten zeigte bei der Untersuchung von Urin und Blut deutlich, daß der Patient vom 3. Tage an nicht mehr die ganze Ulirondosis eingenommen hatte.

Tage	Dat.	Urinmenge	Uliron %	mg.	mg % Blut
1.	19. 4.	1300	0,0015	20	—
2.	20. 4.	1250	0,02	250	9
3.	21. 4.	1500	0,018	270	9
4.	22. 4.	1000	0,025	250	7
5.	23. 4.	1050	0,02	210	5
6.	24. 4.	1250	0,018	225	5,5
7.	25. 4.	1200	0.028	336	4
8.	26. 4.	750	0,012	90	4
9.	27. 4.	850	0,016	136	2,5
10.	28. 4.	900	0,006	54	0,5
11.	29. 4.	1300	0,007	91	0,2
12.	30. 4.	400	0,007	28	—
13.	1. 5.	1000	0,002	20	—
14.	2. 5.	1300	0,001	13	—
Gesamtuliron im Urin:				1993 mg.	



Da vom 3. Tag an keine wesentlichen Mengen Uliron mehr eingenommen wurden, konnte der anfänglich hohe Serumspiegel langsam abgebaut werden.

Im Urin gelangten dann auch nur geringe Gewichtsmengen Uliron zur Ausscheidung, im Gesamten nur 1993 mg.

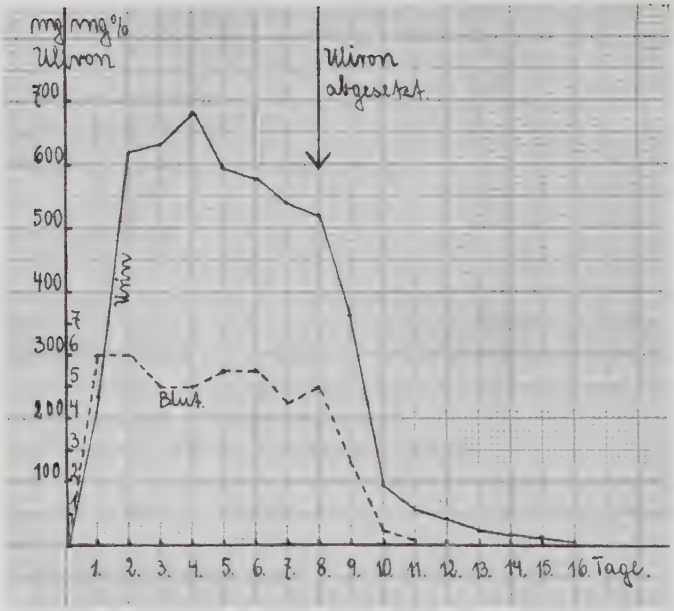
Interessant war, daß diese Kur, trotz den so kleinen Ulironquanten die Heilung brachte.

Eine Arthigonspritze, während einer Kur gegeben, konnte auch, wie ich an zwei Fällen sah, den Serumspiegel rapid senken, von 7 mg% auf 2 mg%, oder ihn über einige Tage hin deprimieren. Die Urinkurve zeigte dabei aber keine Veränderung. In beiden Fällen blieb dann die Serumkurve noch einen Tag nach Absetzen des Präparates hoch. Dadurch sah es so aus, als sei die Kur um einen Tag verlängert worden. Bei Milchinjektionen war nichts dergleichen zu beobachten.

Betrachtet man nun Kurven von Patienten, bei denen all diese exogenen Einflüsse auf den Kurvenablauf weitgehend ausgeschaltet sind, so zeigt sich eine große Ähnlichkeit der Kurvenbilder.

An einem Beispiel kann man deshalb gut das allen gemeinsam Typische aufzeigen.

Tage	Dat.	Urinmenge	Uliron%	mg.	mg % Blut
1.	21. 4.	1300	0,018	234	6
2.	22. 4.	950	0,065	618	6
3.	23. 4.	1150	0,055	633	5
4.	24. 4.	1700	0,04	680	5
5.	25. 4.	1700	0,035	595	5,5
6.	26. 4.	1750	0,033	578	5.5
7.	27. 4.	1800	0,03	540	4,5
8.	28. 4.	1300	0,04	520	5
9.	29. 4.	1450	0.025	363	2,8
10.	30. 4.	1600	0,006	96	0,4
11.	1. 5.	1600	0.0035	56	0,1
12.	2. 5.	1650	0,0025	41	—
13.	3. 5.	1450	0,0015	22	—
14.	4. 5.	1750	0,001	18	—
15.	5. 5.	1500	0,001	15	—
Gesamtuliron im Urin:				4957 mg.	



Die Serumkurve erreicht bereits im Laufe des 1. Tages ihren höchsten Wert. Dieser wird dann fast nahezu bis zum Absetzen des Medikamentes innegehalten. Nach Beendigung der Kur verschwindet das Uliron sehr schnell, innerhalb von 3 Tagen, aus dem Blut.

Der Ulirongehalt im Serum steigt also nicht mit jedem weiteren Tag der Kur an, sondern ein schon innerhalb des 1. Tages erreichter Wert hält sich über die ganze Dauer der Kur.

Die Düsseldorfer Klinik hatte die Tagesschwankungen des Ulironserumspiegels untersucht. Sie fand die Abendwerte immer am höchsten. Die Morgenwerte waren aber stets dagegen wieder abgesunken. Je größer die Tagesdosis war, desto stärker war im Verhältnis zu kleinen Dosen der morgendliche Wert herabgesetzt.

Von Schreus wurde dieses Verhalten damit erklärt, daß nur die oberen Darmabschnitte die Bedingungen für eine Resorption des Ulirons bieten.

Während der Nacht wird also nichts mehr resorbiert, wohl aber ausgeschieden. Das natürlich um so mehr, als am Tage zur Resorption angeboten, d. h. eingenommen wurde.

Die konstante Höhenlage meiner Serumkurve bedeutet demnach, daß während einer Kur täglich um dieselbe Zeit dieselben Serumwerte wieder erscheinen. Die Tagesschwankungen verlaufen also immer in denselben Grenzen.

Die Kurve der Uliron-ausscheidung im Urin braucht länger, 2 bis 3 Tage, zum Ansteigen auf einen bestimmten Wert, der dann auch nahezu bis zum Schluß der Kur beibehalten wird. Da beim Urin durch die Umrechnung auf die ganze Tagesmenge eine Fehlerquelle steckt, kann man noch besser als aus der Kurve, aus der Tabelle das Bestreben erkennen, täglich eine bestimmte Menge Uliron durch die Niere auszuscheiden.

Man vergleiche einmal die Urinmengen und die Ulironprozentwerte z. B. vom 2. und 3., oder vom 7. und 8. Tag. Dann sieht man, daß sich die Urinmengen umgekehrt proportional zu dem Prozentgehalt an Uliron verhalten. Die Niere scheidet das Uliron also aktiv aus, mit kleinen Urinmengen viel Uliron und umgekehrt. Nach den drei ersten Tagen wird täglich, solange die Kur noch dauert, mit gleich welchen Urinmengen, eine bestimmte Anzahl von Milligrammen von der Niere ausgeschieden.

Nach Aufhören der Ulironverabreichung verschwindet das Uliron erst nach 6 bis 9 Tagen aus dem Urin.

In ihrer Form ist die Ausscheidungskurve der Serumkurve ähnlich, nur ist sie zeitlich gegen diese um einige Tage verschoben.

In der Nachausscheidungszeit von 6 bis 9 Tagen wird in den ersten 3 Tagen der Serumspiegel abgebaut. Die weiteren 3 bis 4 Tage kommt das Uliron wohl nur in so geringen Mengen im Blut vor, daß es mit dem Nachweis nicht mehr erfaßt werden kann. Die Niere konzentriert es dann bei der Ausscheidung.

Dieses spärliche Abfließen von Uliron über 3 bis 4 Tage hin, spricht dafür, daß Ulirondepots im Körper ausgeschwemmt werden. Die lange Nachausscheidung überhaupt machte schon darauf aufmerksam, daß das Uliron im Körper retiniert wird.

Der Ulironserumspiegel hängt, außer von der Resorption also noch davon ab, wieviel Uliron im Gewebe deponiert wird, oder wieviel von diesen Depots wieder ins Blut zurückfließt. Der Ulironserumwert ist demnach kein direktes Maß für die Resorptionsgröße, sondern erst die Gesamtmenge des mit dem Urin ausgeschiedenen Ulirons.

Wieviel von einer Fremdsubstanz in nachweisbarer Form im Blut gehalten werden kann, hängt von der Wahrung der Isostruktur des Blutes ab, und von der Nierenschwelle. Die Menge darf die Isostruktur nicht stören, muß aber doch so groß sein, daß die Nierenschwelle überschritten wird, damit es zu einer Ausscheidung von entsprechender Größe kommt. Die Niere bestimmt also schließlich die Höhe des Serumulirons mit, je nachdem, ob sie einen mehr oder minder starken Reiz zur Ausscheidung braucht. Spricht sie rasch an,

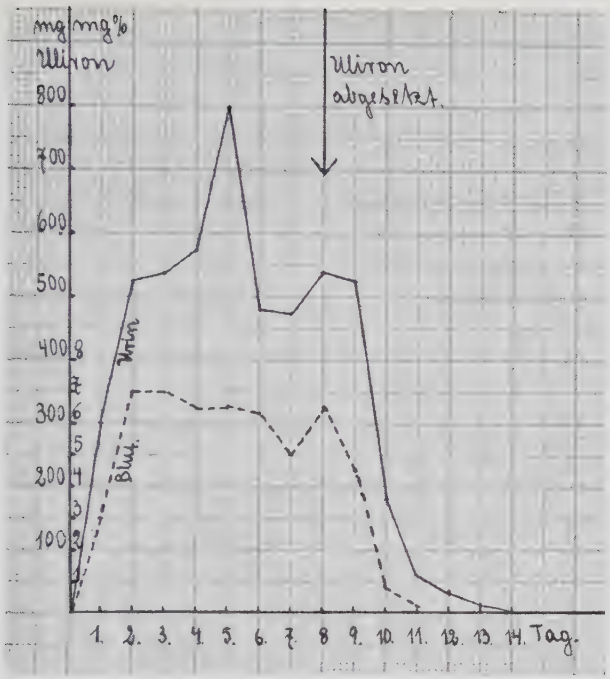
so ist es nicht nötig, die Fremdsubstanz in hoher Konzentration im Blut zu halten, und der Teil, der zur Aufrechterhaltung einer genügenden Ausscheidung nicht mehr erforderlich ist, kann erst einmal in Depots abgeschoben werden.

Die Reaktionsfähigkeit der Niere auf Uliron und die Größe der Speicherung im Körper ist individuell verschieden. Denn bei zwei Patienten mit gleich großer Gesamtulironausscheidung im Urin, also gleich großer Resorption, ist der Verlauf der Urin- und Serumkurven nicht identisch. Der Grad des Unterschiedes ist nur meist nicht erheblich.

In einigen Fällen kommt es aber doch zu deutlichen Abweichungen.

Die zuletzt angeführte Kurventabelle mag als Beispiel für den häufigsten und üblichen Verlauf gelten. Man betrachte einmal damit vergleichend die folgende:

Tage	Dat.	Urinmenge	Uliron%	mg	mg % Blut
1.	24. 4.	3000	0,01	300	3
2.	25. 4.	1750	0,03	525	7
3.	26. 4.	2150	0,025	538	7
4.	27. 4.	2500	0,023	575	6,5
5.	28. 4.	1250	0,064	800	6,5
6.	29. 4.	1600	0,03	480	6,3
7.	30. 4.	1700	0,028	476	5
8.	1. 5.	1350	0,04	540	6,5
9.	2. 5.	1200	0,044	528	4,6
10.	3. 5.	3000	0,006	180	0,8
11.	4. 5.	1200	0,005	60	0,1
12.	5. 5.	1850	0,002	37	—
13.	6. 5.	1750	Spuren	15	—
Gesamtuliron im Urin:				5054 mg	



Üblicherweise sinkt das Serumuliron nach dem 1. der 2. Tag deutlich etwas ab. Dann hat die Niere mit der Ausscheidung gut angesprochen.

Bei Patient Ho., die letzte Kurventabelle, bleibt der Ulironblutspiegel hoch und das Kurvenbild der Ausscheidung ist unruhig, sprunghaft.

Der hochgehaltene Blutspiegel wirkt als ständiger, starker Reiz auf die Niere. Sie reagiert dabei jedoch träger mit der Ausscheidung, verglichen mit der typischen Form. Nur für kurze Zeit einmal wird die Niere dem Reiz entsprechend empfindlich, dann reagiert sie auch gleich mit überschießender Ausscheidung. Durch dieses einmal träge, einmal übermäßige Ansprechen der Niere kommt das ungewöhnliche Kurvenbild zustande.

Die Nachausscheidungszeit ist auf 5 Tage verkürzt, obwohl in dieser Zeit mehr ausgeschieden werden muß, als von dem typischen Fall in 7 Tagen, weil vorher die Niere nicht das Entsprechende geleistet hatte. Nur 2 Tage nach dem Abbau des hohen Blutspiegels sind noch Spuren von Uliron im Urin nachweisbar. Das langsame

Freiwerden des Ulirons aus den Depots fällt fast ganz weg, da nahezu alles Uliron frei nachweisbar im Blute blieb.

Bei der gut ansprechbaren und arbeitenden Niere tritt durch die vorläufige Speicherung des Ulirons im Körper eine Entlastung ein. Hier dagegen steht die Niere dauernd unter dem vollen Reiz. Die Nierenschwelle ist zu hoch einreguliert, die Forderung einer zureichenden Ausscheidung kann nur schwer erfüllt werden. Setzt nicht plötzlich ein kompensierender Ausscheidungsstoß ein, so kann die Isostruktur des Blutes Gefahr laufen und der Körper gezwungen werden, auf irgendeine andere Weise als durch die Niere mit der Fremdsubstanz fertig zu werden.

Daß auf diese Weise, durch schlechtes Ansprechen der Niere zur Ausscheidung des Ulirons, Erscheinungen der Unverträglichkeit einer Kur entstehen können, machen weitere Beobachtungen an Patienten sehr wahrscheinlich.

Gerade bei Patient Ho., bei dem die träge Reaktionsfähigkeit eben aufgezeigt wurde, traten beim ersten Versuch einer Ulironkur am 2. Tage Schwindel und Kopfschmerzen auf.

Eine Patientin bekam am 1. Tag der Kur 39,9 Grad Temperatur und am Tag darauf brach ein Exanthem aus.

Sobald das Uliron abgesetzt wurde, verschwanden all diese Zeichen einer Unverträglichkeit sehr rasch.

Bei einem 2. Versuch verlief die Kur bei beiden Patienten glatt, die Kurvenbilder wiesen aber die erwähnten Merkmale der erschwerten Ausscheidung auf.

Man vergleiche nun einmal die Werte bei dem 1. Versuch mit Uliron, bei welchem die genannten Symptome aufgetreten waren, mit denjenigen des glatten Kurverlaufs.

Patient Ho.	mg Uliron im Urin	mg % im Blut.
1. Versuch:	260	5
Glatte Kur:	300	3
Patient Br.		
1. Versuch:	250	6
Glatte Kur:	338	5,5

Dann sieht man, daß es bei der durchgeführten Kur schon mit niederen Serumulironwerten zu einer sogar noch etwas vermehrten Ausscheidung kam. Die Niere hatte also beim zweiten, gutvertragenen Ulironversuch rascher, mit einer besseren Ausscheidung angesprochen.

Auch, wenn Temperatur oder Exanthem nicht zu Anfang, sondern im Verlauf einer Kur auftraten, konnte ich sehen, daß die Ulironausscheidung während der Erscheinungen geringer war, um mit Abklingen derselben wieder zuzunehmen.

Diese Beobachtungen lassen es wohl zu, das Auftreten von Nebenerscheinungen bei einer Ulironkur auf die schwerer ingangkommende und ingang zu haltende Ausscheidung zu beziehen, d. h. auf die träge Reaktionslage der Niere.

Leider läßt sich aus einzelnen, anfänglichen Werten nicht erkennen, ob der Patient zu Nebenerscheinungen geneigt ist. Da der Ulironserumspiegel kein Maß für die Resorption ist, weil ja ein Teil im Körper gespeichert werden kann, ist es nicht möglich, zu sagen, ob die Ausscheidung dem gefundenen Serumwert genügt. Erst aus dem ganzen Kurvenverlauf, der Gesamtausscheidung und der Dauer der Nachausscheidung ist zu erkennen, welchem Reaktionstyp der Patient angehört.

Nach der Betrachtung einer Ulironkur hinsichtlich ihres Ablaufes im Blut und der Ausscheidung im Urin wäre jetzt zu fragen, was für einen Einfluß derselbe auf den Erfolg der Kur, d. h. auf das Freiwerden und Freibleiben von Gonococcen hat.

Zeitweilig verschwinden sie fast immer, nur bei zweien meiner 26 Fälle geschah es nicht. Meistens sind sie am 2.—4. Tag der Kur nicht mehr zu finden. 2 bis 7, ja 14 Tage lang bleiben sie unauffindbar, das Sekret wird gering und schleimig, es sieht ganz nach einer Heilung aus.

Aber nach diesem Scheinerfolg treten die Gonococcen plötzlich wieder auf.

Dieses Verhalten bei meinen Patienten entspricht ganz dem, was man gar bald nach der Einführung des Ulirons in die Gonorrhoebehandlung entdeckte, und was die anfängliche Begeisterung für das neue Präparat etwas beeinträchtigt hat.

Das Verschwinden der Gonococcen, das schleimige und nur noch geringe Sekret sind deshalb nach Ulironbehandlung keine so eindeutigen Zeichen mehr für die Abheilung der Infektion. Die Prüfung auf ihr Erlöschen durch mehrmalige Provokation ist darum sorgfältiger als vordem durchzuführen.

Wahrscheinlich wird die Virulenz und das Wachstum der Gonococcen durch das Uliron nur soweit herabgemindert, daß der Organismus die Sekretion und Phagozytose einstellen kann. Das bedeutet aber noch nicht, daß die Gonococcen nun ungefährlich geworden sind, oder daß sie wirklich völlig verschwunden sind.

Sie können wieder virulent werden, sogar wenn, wie ich beobachtete, eine 2. Ulironkur auf die Gonococcen-negative Phase folgte. Am 6. Tag nach der 2. Kur war der Gonococcen-Befund wieder positiv. Die mit der 1. Kur über 14 Tage zum Verschwinden gebrachten Coccen wurden also durch die 2. Kur nicht abgetötet.

Einen für den Heilungserfolg charakteristischen Kurvenablauf der Ulironkur gibt es nicht. Allen Patienten ist derselbe Ausscheidungsmodus eigen, der auch bei träger Ansprechbarkeit der Niere angestrebt wird.

Lediglich die Abstufung der gereichten Ulirongabe durch die Resorption ist individuell, und die Konzentration, d. h. mit welchen Harnmengen es ausgeschieden wird.

Für jeden Einzelnen kommen schließlich verschieden große Mengen zur Wirkung, die dann die Höhenlage der Ausscheidungskurve und die Größe der Gesamtmenge an Uliron, die im Urin auftritt, bestimmen.

Diese individuellen Größen der Gesamtausscheidung variierten bei den Männern, die 24 g Uliron in einer Kur erhielten, von 1993 bis 5125 mg. Bei Frauen, die 21 g bekamen, von 1809 bis 4119 mg.

Ich konnte bestenfalls also nur $^1/_4$ des eingenommenen Präparates im Urin wiederfinden.

Das ist recht wenig. Von der Düsseldorfer Klinik sind größere Tagesmengen bekannt gegeben worden.

Zum Beispiel bei einer täglichen Ulirongabe von 4 g wurden an 3 Tagen gefunden:

	1.	2.	3.	Tag	
in:	820	850	450	ccm	Urin
	771	1054	865	mg	Uliron

Ich fand bei 3 g Uliron täglich, einige wenige Male ausgenommen, nicht mehr als 600 mg Uliron in der Tagesurinmenge. Das Gewöhnliche waren 400 bis 600 mg täglich, aber auch darunter.

Die Düsseldorfer Klinik, die täglich 1 g Uliron mehr verabreichte, gab zwar nicht an, ob sie eine ganze Tagesurinportion untersucht hatte, was auch nicht so aussieht, denn 450 auch 850 ccm Urin wären dafür doch etwas wenig. Es kann sich also um den stärker konzentrierten Nachturin handeln.

Durchschnittlich untersuchte ich eine Urinmenge von 1500 ccm. Bei der Umrechnung von der Ausgangsmenge von 0,1 ccm ist bei der doppelten Urinmenge die Fehlerquelle bei mir natürlich entsprechend größer. Auch hatte ich ja das etwa noch gebundene Uliron durch Kochen des Urins mit Natronlauge nicht abgespalten.

Ich wollte deshalb mit meinen Zahlen der Gesamtausscheidung nicht die überhaupt mit dem Urin wieder ausgeschiedenen Mengen des Präparates angeben, sondern bei den gleichmäßig durchgeführten Untersuchungen nur einen Einblick gewinnen in die Ausscheidungsverhältnisse bei verschiedenen Menschen.

Jeder Patient modifiziert also die ihm verabreichte Ulirongabe durch die Resorption zu einer ihm allein eigenen Wirkungsdosis.

Hängt nun von ihrer Größe das endgültige Freiwerden von Gonococcen, das heißt der Erfolg einer Kur, ab?

Bei Gesamtausscheidungswerten von:

1993 2273 2784 3128 4683 5125 mg

war die Kur erfolgreich, bei:

1809 2157 2911 3483 4263 4957 mg

erfolglos.

Man sieht daraus, daß der Erfolg über alle Werte, von den ganz kleinen bis zu den großen hin, verteilt ist und erkennt weiter, daß auf die gleichen Größenordnungen auch jeweils geradesogut ein Mißerfolg fallen kann.

Auf die Frage, ob Erfolg oder Versagen einer Kur gleichmäßig über alle Größen verteilt sind, geben Additionszahlen der Gesamtausscheidungswerte Aufschluß, z. B. von 10 erfolgreichen und 10 erfolglosen Kuren. Sie verhalten sich wie

35016 zu 31265.

Erheblich ist der Unterschied zwischen diesen beiden Summationszahlen nicht, aber doch enthält die Erfolgseite etwas mehr höhere Werte. Jedoch sie fallen nicht so schwer ins Gewicht, daß der Kurerfolg sich charakteristisch an sie bindet.

Spielt es nun vielleicht eine Rolle, ob das Uliron durchschnittlich mit kleineren Urinmengen, also konzentrierter, ausgeschieden wird?

Konzentrationszahlen der einzelnen Kuren, davon waren

erfolgreich:	1,5	1,6	2,1		3	4,3	5,9	6,7
erfolglos:	1,5	1,7	2,1	2,6	3		5,0	

Aber auch hierbei zeigt sich wieder dasselbe Bild. Bei jeder Konzentrationszahl ist ein Erfolg der Kur möglich, aber genau so gut kann er auch ausbleiben. Wenn auch die höheren zur Wirkung kommenden Dosen häufiger einen Erfolg statt eines Mißerfolges bringen, so sind sie doch kein Kriterium für den Erfolg überhaupt.

Die Verteilung von Erfolgen und Versagern ist wahllos über alle Gesamtausscheidungswerte und Konzentrationszahlen verstreut. Der Grund dafür kann nur der sein, daß mit dem Uliron zusammen ein anderer Faktor schließlich den endgültigen Ausschlag gibt. Das auch,

da, wie schon erwähnt, nach mehreren Kuren hintereinander bei längerem Gonococcen-negativ-sein, dieselben doch durch ihr Wiederauftreten zeigen, daß die Ulironkuren allein sie nicht abtöten konnten.

Dieser Faktor entwickelt und vergrößert sich. Denn die Resorptions- und Ausscheidungsverhältnisse ändern sich, wie ich an 4 Patienten beobachten konnte, bei wiederholten Kuren beim selben Menschen nicht wesentlich:

Patient:	Ld.	M.	Lg.	Lp.	
1. Kur:	2911	3350	2502	2422	mg Uliron
2. Kur:	3072	3128	3486	1993	mg Uliron

Es verlängert sich bei wiederholten Kuren das zeitweilige Verschwinden der Gonococcen nicht. Die Besserung tritt auch nicht allmählich auf, sondern eine Kur bringt plötzlich den Erfolg. Die Ulironkur ist im passenden Verhältnis mit dem angewachsenen Vitalfaktor zusammengetroffen, was dann den Erfolg herbeiführt.

Der individuell festgelegte Modus einer Ulironkur ist also sogar beim mehrmaligen Versagen nicht endgültig untauglich.

In folgender Tabelle, in der Erfolge und Versager bei wiederholten Kuren verzeichnet sind, wurden die akuten Infektionen in früh und spät zur Behandlung kommende Fälle eingeteilt. Unter spät soll nach Schreus verstanden werden, daß der Patient mindestens 10 Tage unbehandelt blieb. Zu dieser Rubrik gehört auch der größte Teil der weiblichen Gonorrhoefälle.

Derselbe Patient ist immer mit der gleichen Nummer eingetragen.

	Akute Fälle		Chron. F.	+Komplikationen
Behandelt:	früh	spät		
1. Kur				
erfolgreich:		21—25	12—23—24	18—20—22
erfolglos:	2—5—7	1—3—4—6—16	15	
2. Kur				
erfolgreich:	2 — 7	1—3 — 6	15	
erfolglos:	5	4 — 16		
3. Kur				
erfolgreich:		4 — 16		
erfolglos:	5			

Auffallend ist, wie auch schon von anderen Untersuchern an viel größerem Material gezeigt wurde, das schnelle und gute Ansprechen der Ulironkur bei einer Gonorrhoe mit Komplikationen und bei chronischen Erkrankungen.

Bei beiden liegen aber wohl nicht dieselben Gründe dafür vor. Eine chronische Gonorrhoe läßt sich therapeutisch leicht in eine Gonococcen-negative Phase drängen. Die komplizierten Fälle stellen eine ausgedehntere Infektion dar, die vielleicht eine schnellere, stärkere Abwehr des Körpers hervorruft.

Auch bei den spät zur Behandlung kommenden Patienten, besonders sind es Frauen, die ebenfalls oft schon zeitig auf die Kur mit Erfolg reagieren, wird eine schon erworbene Abwehrkraft als Grund angenommen.

Daß die früh behandelten Fälle sehr viel seltener gleich ansprechen, wäre dann auch erklärlich.

Jedenfalls spielt der Zeitpunkt, zu dem die Ulironkur aufgenommen wird, eine entscheidende Rolle. Durch ihn wird die erfolgreiche Ulironmenge und Konzentration bestimmt. Dieser Zeitpunkt ist bis jetzt nicht festzulegen, weil die Vorgänge im Organismus noch nicht meßbar sind, mit deren entsprechend angewachsener Größe die Kongruenz mit der Ulironkur erreicht wird.

Zusammenfassung.

Die von Hecht bekanntgegebene Methode des Ulironnachweises im Blut und Urin wandte ich zu Untersuchungen bei Ulironkuren an.

Beim Arbeiten stieß ich auf einige Schwierigkeiten, die noch in der Methode liegen, welche ich beschrieb.

Ich konnte eine typische Blut- und Ausscheidungskurve feststellen, die nur wenige Patienten nicht zu erreichen vermögen. Es waren diejenigen Patienten, die zu Zeichen der Ulironunverträglichkeit neigten.

Der Grund dafür lag, nach meinen Beobachtungen, in der trägen Ansprechbarkeit der Niere zur Ausscheidung.

Die Ausscheidungsgesamtgröße und -Konzentration ist individuell. Auf den Erfolg der Kur haben aber beide keinen direkten Einfluß. Sie können in großer Variationsbreite ihrer Werte die Heilung bringen.

Daraus und aus dem Verhalten wiederholter Kuren wird deutlich, daß das Uliron nur als Hilfe von einer sich verändernden Reaktionslage des Organismus zur endgültigen Heilung der Infektion benutzt wird.

Literaturangaben.

Marshall, Emerson u. Cutting, J. amer. med. Assoc. 1937, 108. 953. — G. Domagk, Klin. Wschr. 1937, Nr. 41. — W. Kühnau, Klin. Wschr. 1938, Nr. 4. — Hecht, Derm. Zeitschr. 1938, Nr. 10. — Döllken, Derm. Zeitschr. 1938, Nr. 8. — Schreus, D. m. W. 1938, Nr. 1. — Schreus, H. Hüllstrung, J. Nordmeyer, Klin. Wschr. 1938, Nr. 17.

Lebenslauf.

Am 20. August 1913 wurde ich als Tochter des Buchhändlers Hermann Conrad in Baden-Baden geboren, und daselbst evangelisch getauft.

Von meinem 7. bis 11. Jahr besuchte ich die Privatschule des Klosters Lichtental, dann bis zur Obersekundareife die Mädchenschule Baden-Baden. Die drei letzten Schuljahre ging ich auf die Oberrealschule Baden-Baden, an welcher ich am 3.3.1933 das Reifezeugnis erwarb.

Mein Studium der Medizin begann ich mit dem Sommer-Semester 1933 in Heidelberg. Zum Oktober 1933 zogen meine Eltern nach Göttingen, wo ich dann die nächsten 5 Semester studierte und auch meine ärztliche Vorprüfung ablegte.

Im 2. klinischen Semester besuchte ich die Universität München, im 4. die Universität Berlin. Das Wintersemester 1936/37 dazwischen, sowie die beiden letzten Semester war ich wieder in Göttingen.

Im August 1938 meldete ich mich hier in Göttingen zum Staatsexamen, welches ich am 2. November 1938 bestanden habe.

Dora Conrad.